

学位授与番号	甲第 1754 号
学位授与年月日	平成 18 年 3 月 22 日
氏 名	織田 展成
学位論文題目	Pathophysiological roles of the adrenal renin-angiotensin system in patients with primary aldosteronism (原発性アルドステロン症患者における副腎内レニン-アンジオテンシン系の病態生理学的役割)
論文審査委員	主 査 教 授 山岸 正和 副 査 教 授 金子 周一 中尾 眞二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

原発性アルドステロン症は高血圧症の約 5~10%を占め、血圧の程度に比して心、血管系の合併症が多く臨床的に重要な疾患である。本症は主にアルドステロン産生腺腫(APA)と特発性アルドステロン症から成るが、APA ではアルドステロン分泌がアンジオテンシン II(ATII)により増加する型(ATII 反応性)(ATII-R APA)と ATII による影響を受けない型(ATII 不応性)(ATII-U APA)に分類され、前者は、レニン・アンジオテンシン系(RAS)の調節を受けると想定される。副腎内にも RAS が存在することが報告されているが、その病態生理学的役割は明らかではない。そこで本研究では、APA におけるアルドステロン過剰産生への副腎内 RAS の関与を検討するために、ATII-R APA 及び ATII-U APA において、RAS 因子であるレニン、アンジオテンシノーゲン、1 型及び 2 型 ATII レセプター(AT1R, AT2R)、CYP11B1(11 β -水酸化酵素遺伝子)、CYP11B2(アルドステロン合成酵素遺伝子)のメッセンジャー RNA (mRNA)の発現量をリアルタイム RT PCR 法にて検討した。APA 16 例を対象とし、立位負荷及びフロセミド投与により血漿アルドステロンが増加した群を ATII-R APA (8 例)、血漿アルドステロンが低下した群を ATII-U APA (8 例)とした。コントロール群として、正常副腎および非機能性腺腫隣接組織 5 例を対象とした。得られた成績は以下のように要約される。1. ATII-R APA 群と ATII-U APA 群において、臨床データに差は認めなかった。2. ATII-R APA 群と ATII-U APA 群ともに、コントロール群と比較して、レニン、アンジオテンシノーゲン、CYP11B1 mRNA の発現に差はなかったが、CYP11B2 mRNA の発現が増加しており、APA におけるアルドステロン過剰産生の一因として重要であると考えられた。3. ATII-R APA 群と ATII-U APA 群において、レニン、アンジオテンシノーゲン、AT1R mRNA の発現は 2 群間で有意差はなかったが、AT2R mRNA の発現は ATII-R APA 群で有意に高値であり、ATII-R APA でのアルドステロン産生に AT2R が関与している可能性が示唆された。以上本研究は、APA のアルドステロン過剰産生に AT2R が関与していることを、mRNA レベルで明らかにしたものであり、APA における高血圧発症の仕組みの解明に関して、重要な知見をもたらした学位に値する研究と評価された。